

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° d publication :

2 761 067

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

97 03388

⑤1 Int Cl⁶ : C 07 D 417/14, C 07 D 413/14, 401/14, A 61 K 31/47,
31/495 // (C 07 D 417/14, 215:227, 295:155, 275:04) (C 07 D
413/14, 215:227, 295:155, 261:20) (C 07 D 401/14, 215:227,
295:155, 231:56)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20.03.97.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 25.09.98 Bulletin 98/39.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME
— FR.

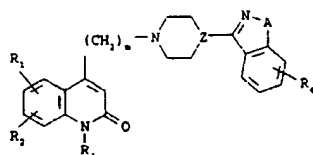
⑦2 Inventeur(s) : MCCORT GARY, HOORNAERT
CHRISTIAN, DUCLOS OLIVIER, CADILHAC CARO-
LINE et GUILPAIN ERIC.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 DERIVES DE QUINOLEIN-2-(1H)-ONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

⑤7 Composés de formule (I)



(I)

$n\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCOR}_5$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OCOR}_5$, $n = 1 \text{ à } 4$ et $p = 2 \text{ à } 4$, Z représente soit un atome d'azote, soit un groupe $-\text{CH}-$, A représente soit un atome d'oxygène, de soufre, soit un groupe $-\text{NR}-$ où R est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle et R_4 représente soit un atome d'hydrogène ou d'halogène, soit un groupe hydroxy, nitro, cyano, (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoxy, trifluorométhyle, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$.
Application en thérapeutique.

dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène ou d'halogène, soit un groupe amino, hydroxy, nitro, cyano, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{SR}_5$, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, $-\text{NHCOR}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_5$, $-\text{N}(\text{R}_5)_2$ (R_5 et R_6 sont chacun un groupe (C_1-C_4) alkyle), R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle, $-(\text{CH}_2)_p\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_p$ -tétrazol-5-yle, $-(\text{CH}_2)_p\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{COOR}_5$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CONHOH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NHR}_5$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CONHR}_5$, $-(\text{CH}_2)_p$

FR 2 761 067 - A1



PC25095A

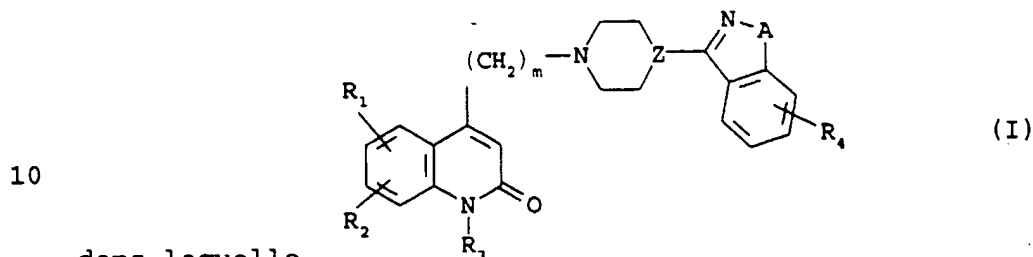
10/660,908

2761067

1

La présente invention a pour objet des dérivés de quinoléin-2(1H)-one, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



dans laquelle

15 R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe amino, soit un groupe hydroxy, soit un groupe nitro, soit un groupe cyano, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle, soit un groupe (C_1-C_6) alcoxy, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe trifluorométhoxy, soit un groupe $-COOH$, soit un groupe $-COOR_5$, soit un groupe $-CONH_2$, soit un groupe $-CONHR_5$,
20 soit un groupe $-CONR_5R_6$, soit un groupe $-SR_5$, soit un groupe $-SO_2R_5$, soit un groupe $-NHCOR_5$, soit un groupe $-NHSO_2R_5$, soit un groupe $-N(R_5)_2$ où R_5 et R_6 sont chacun un groupe (C_1-C_4) alkyle,

25 R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle, soit un groupe $-(CH_2)_pOH$, soit un groupe $-(CH_2)_pNH_2$, soit un groupe $-(CH_2)_nCN$, soit un groupe $-(CH_2)_n$ -tétrazol-5-yle, soit un groupe $-(CH_2)_nCOOH$, soit un groupe $-(CH_2)_nCOOR_5$, soit un groupe $-(CH_2)_nCONH_2$, soit un groupe $-(CH_2)_nCONHOH$, soit un groupe $-(CH_2)_pSH$, soit un
30 groupe $-(CH_2)_nSO_3H$, soit un groupe $-(CH_2)_nSO_2NH_2$, soit un groupe $-(CH_2)_nSO_2NHR_5$, soit un groupe $-(CH_2)_nSO_2NR_5R_6$, soit un groupe $-(CH_2)_nCONHR_5$, soit un groupe $-(CH_2)_nCONR_5R_6$, soit un groupe $-(CH_2)_pNHSO_2R_5$, soit un groupe $-(CH_2)_pNHCOR_5$, soit un groupe $-(CH_2)_pOCOR_5$ où R_5 et R_6 sont chacun un groupe
35 (C_1-C_4) alkyle, n est égal à 1, 2, 3 ou 4 et p est égal à 2, 3 ou 4,

m est égal à 2, 3 ou 4,

Z représente soit un atome d'azote, soit un groupe $-CH-$,

A représente soit un atome d'oxygène, soit un atome de

2761067

2

soufre, soit un groupe -NR- où R est un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et

R₄ représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe hydroxy, soit un groupe nitro,

5 soit un groupe cyano, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle, soit un groupe (C₁-C₄)alcoxy, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe -CONH₂, soit un groupe -NHSO₂CH₃, ainsi que leurs sels d'addition aux acides ou aux bases pharmaceutiquement acceptables.

10

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être synthétisés selon le schéma 1.

On fait réagir de la 4-(acétyloxy)-2H,3H-pyrane-2,6-dione avec un composé de formule (II) (dans laquelle R₁ et R₂ sont

15 tels que définis précédemment et R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle) à température ambiante dans un solvant polaire tel que l'acide acétique. Après séchage, on cyclise le composé de formule (III) ainsi obtenu, en présence d'un acide minéral ou organique, de préférence anhydre, tel

20 que l'acide sulfurique concentré, l'acide polyphosphorique, ou l'acide trifluorométhanesulfonique à une température comprise entre 10 et 150 °C et on obtient un acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-4-acétique, substitué ou non, de formule (IV) que l'on estérifie avec un alcool de formule R₇OH (où R₇

25 est un groupe (C₁-C₄)alkyle), par n'importe quelle méthode d'estérification, de préférence par l'action du chlorure de thionyle. Ensuite on réduit l'ester de formule (V) ainsi obtenu, par un hydrure dans un solvant aprotique comme, par

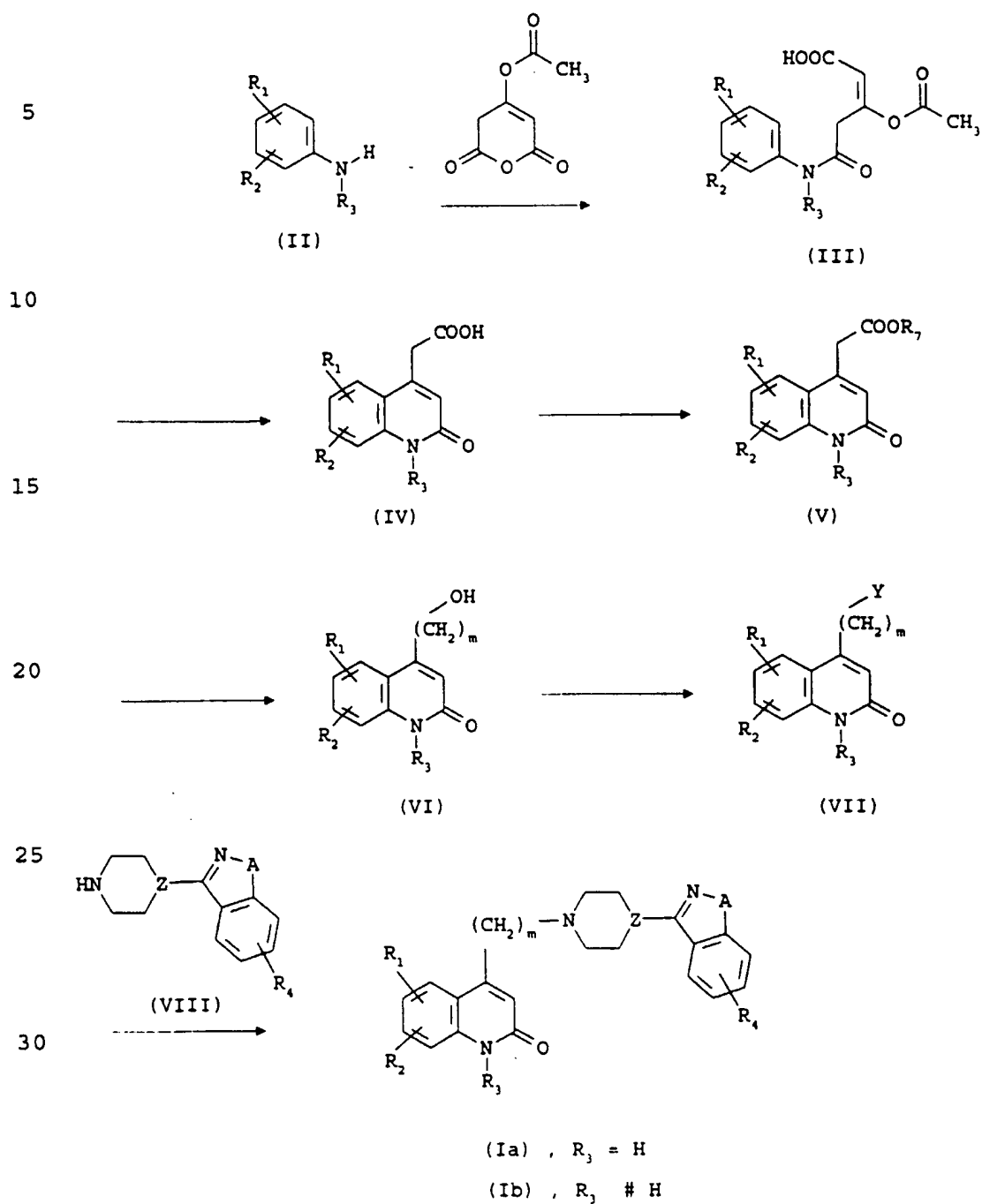
exemple, l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le dioxane
30 ou le borohydrure de sodium en excès dans le tétrahydrofurane au reflux, ou le borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane à température ambiante pour obtenir un alcool de formule (VI) (dans laquelle m est égal à 2) ; on obtient les composés de formule (VI), dans laquelle m est égal à 3 ou 4, à partir
35 de ceux où m est égal à 2 par des techniques d'homologation connues de l'homme du métier.

Ensuite on active les composés de formule (VI) (dans laquelle m est égal à 2, 3 ou 4) en composés de formule (VII) (dans laquelle Y représente un groupe partant tel un atome de

2761067

3

Schéma 1



chlore ou de brome) par exemple par réaction avec le chlorure de thionyle dans le chloroforme au reflux ou le dibromotriphénylphosphorane à température ambiante dans le dichlorométhane ou en composés de formule (VII) (dans laquelle Y

2761067

4

- représente un groupe partant tel que les groupes méthanesulfonyloxy, trifluorométhanesulfonyloxy ou para-toluènesulfonyloxy), par exemple par réaction avec un anhydride sulfonique ou un chlorure d'acide sulfonique en
- 5 présence d'une base telle que la pyridine ou la triéthylamine. Finalement on fait réagir les composés de formule (VII) avec un composé de formule (VIII) (dans laquelle Z, A et R₄ sont tels que définis précédemment) avec ou sans solvant aprotique ou protique, en présence d'une base
- 10 inorganique entre 20 °C et 150 °C, de préférence dans l'acétonitrile ou le diméthylformamide en contact avec du bicarbonate de sodium et on obtient un composé de formule (Ia) ou (Ib).
- 15 Dans une variante selon l'invention, pour préparer un composé de formule (Ib) (dans laquelle R₃ est différent d'un atome d'hydrogène), on peut réaliser l'alkylation du composé de formule (Ia) correspondant (dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène) à l'aide d'un agent électrophile du type
- 20 R₃Br ou R₃I, tel que par exemple le bromoacétate de tert-butyle, la bromométhanesulfonamide, la N-méthylbromométhanesulfonamide, la bromoacétamide, la N-méthylbromoacétamide, la N,N-diméthylbromoacétamide, le bromoacétonitrile, ou l'acétate de 2-bromoéthyle en présence
- 25 d'une base telle que l'hydrure de sodium ou de potassium, dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence ou non d'un catalyseur de transfert de phase, tel que le bromure de tétrabutylammonium.
- 30 Si on veut préparer les composés de formule (Ib) dans laquelle R₃ représente un groupe -(CH₂)_nCOOH, on réalise une désestérification des composés de formule (Ib) correspondants dans laquelle R₃ représente un groupe -(CH₂)_nCOOR₅.
- 35 Si on veut préparer les composés de formule (Ib) dans laquelle R₃ représente un groupe -(CH₂)_pOH, on réalise une désacétylation des composés de formule (Ib) correspondants dans laquelle R₃ représente un groupe -(CH₂)_pOCOR₅.

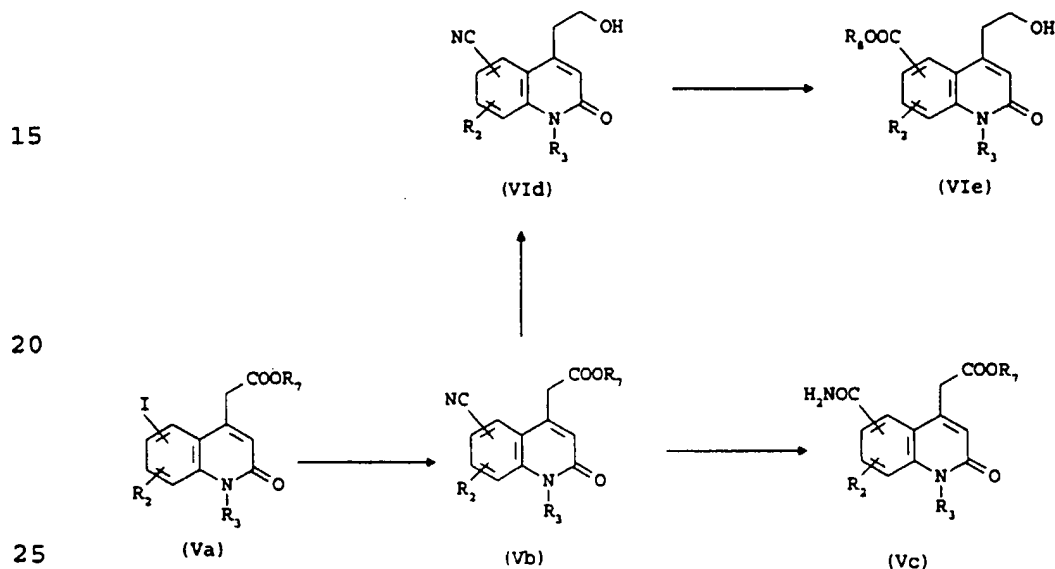
2761067

5

Pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un groupe cyano, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{SR}_5$ ou $-\text{SO}_2\text{R}_5$ où R_5 est un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, la cyclisation du composé de formule (III) en quinoléinone de formule (IV) étant défavorisée, on conduit plutôt la synthèse des composés de formules (V) et (VI) correspondants selon les schémas 2 et 3.

10

Schéma 2



Selon le schéma 2, on fait réagir un composé de formule (Va) correspondant à un composé de formule (V) (dans laquelle R_1 représente un atome d'iode, R_2 et R_6 sont tels que définis précédemment et R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle) avec un sel de cyanure en présence d'un sel de cuivre dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide ou la *N*-méthylpyrrolidone, ou avec le cyanure de triméthylsilyle en présence d'un catalyseur de palladium, de préférence du tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0] dans la triéthylamine au reflux pour obtenir un composé de formule (Vb) que l'on peut soit transformer en composé de formule (VId) puis en composé de formule (VIe) (dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle), soit

2761067

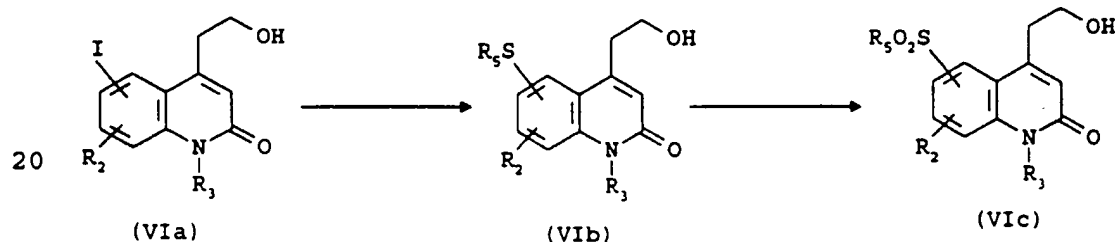
6

transformer en dérivé carboxamide de formule (Vc) par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

Selon le schéma 3, on fait réagir un composé de formule (VIa) correspondant à un composé de formule (VI) (dans laquelle R_1 représente un atome d'iode, R_2 est tel que défini précédemment et R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle) avec un thiolate tel que le thiométhoxyde de sodium en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium[0] dans un alcool, tel que l'éthanol, le propanol ou le *n*-butanol pour préparer un composé de formule (VIb) (dans laquelle R_5 est un groupe (C_1-C_4) alkyle) que l'on peut transformer par oxydation en composé de formule (VIc).

15

Schéma 3



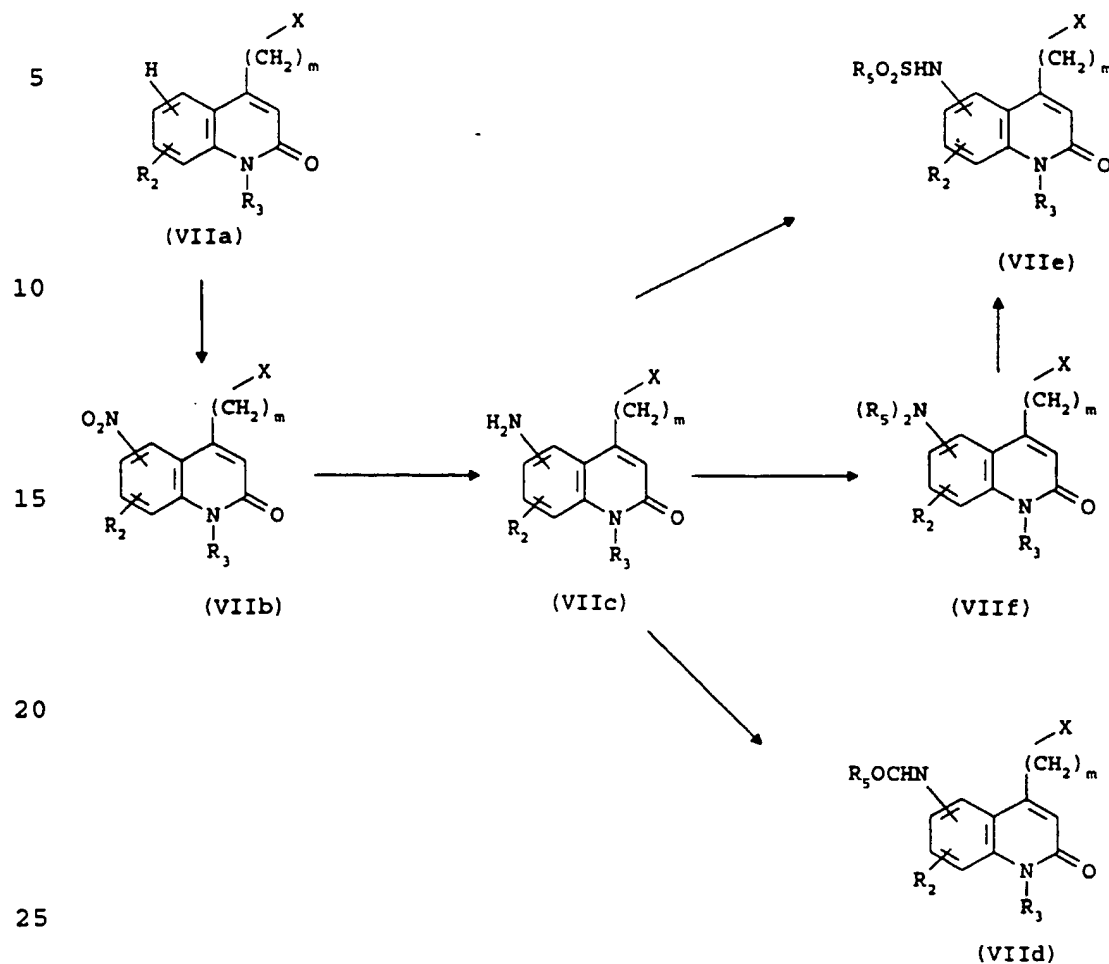
Pour obtenir les composés de formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un groupe nitro, amino, $-NHCOR_5$, $-NHSO_2R_5$ ou $-N(R_5)_2$, R_5 étant un groupe (C_1-C_4) alkyle, on conduit la synthèse des composés de formule (VII) correspondants selon le schéma 4.

On réalise la nitration d'un composé de formule (VIIa) correspondant à un composé de formule (VII) (dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène, X un atome d'halogène et R_3 un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle pour obtenir un composé de formule (VIIb) que l'on transforme en composé de formule (VIIf) par réduction à l'hydrogène, composé que l'on transforme soit en composé de formule (VIId) par réaction avec un chlorure d'acide carboxylique de formule R_5COCl , soit en composé de formule (VIIe) par réaction avec un chlorure d'acide sulfonique de formule R_5SO_2Cl , soit en composé de formule (VIIf) par réaction de *N*-dialkylation. Ensuite on

2761067

7

Schéma 4



fait réagir ces composés avec un composé de formule (VIII)
 30 selon le schéma 1.

Pour préparer les composés de formule (I) dans laquelle R_1
 et/ou R_2 représentent un groupe hydroxy, on peut réaliser une
 désalkylation du composé alcoylé correspondant de formule
 35 (I) (dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un groupe
 alcoyle) dans des conditions classiques connues de l'homme
 du métier, comme par exemple un traitement à l'acide
 bromhydrique aqueux à 48 %.

2761067

8

Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

5

Ainsi la 4-(acétyloxy)-2H,3H-pyrane-2,6-dione est préparée à partir de l'acide 3-oxo-glutarique selon E.G. FRANDSEN et N. JACOBSEN, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, pp 933-6 (1978).

Le procédé de cyclisation est adapté de ceux décrits dans les
10 demandes de brevets européens EP0364327 et EP0577325.

L'introduction d'un nitrile sur les composés de formule (V) est réalisée selon la méthodologie décrite par N. CHANTANI et T. HANAFUSA, *J. Org. Chem.* 51, pp 4714-4716 (1986).

La substitution nucléophile aromatique des aryles iodés, par
15 des thiolates est basée sur la méthode de T. MIGITAL et coll. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 53, pp 1385 (1980).

Certaines 3-(pipéridin-4-yl)benzo[d]isoxazoles sont préparées selon des méthodes connues comme par exemple celles décrites par J. Strupczewski et coll., *J. Med. Chem.*, 28, pp 761-769
20 (1985), décrites dans les demandes de brevets WO 9427994 et EP 0402644 et dans les brevets US 4352811 et US 4355037.

La 6-fluoro-3-(pipéridin-4-yl)-1-méthylindazole est préparée selon la méthode décrite dans les demandes de brevets WO 9427994 et EP 0357134.

25 Certaines 3-(pipérazin-1-yl)benzo[d]isoxazoles sont préparées selon des méthodes connues comme par exemple celles décrites par J. Yevich et coll., *J. Med. Chem.*, 29, pp 359-369 (1986), décrites dans les demandes de brevets WO 9412495 et dans les brevets US 4355037 et US 5143923.

30 La 6-fluoro-3-(pipérazin-4-yl)-1(H)-indazole est préparée selon la méthode décrite dans les demandes de brevets EP 0353821 et EP 0542136.

La 6-fluoro-3-(pipéridin-4-yl)benzoisothiazole est décrite dans EP 0494817.

35 La 6-fluoro-3-(pipéridin-4-yl)-1(H)-indazole est préparée selon la méthode décrite dans les demandes de brevets WO 9511680, EP 135781, EP 357134 et EP 402644.

2761067

9

Les exemples qui suivent illustrent l'invention. Les micro-analyses et les spectres IR, RMN et de masse confirment la structure des composés obtenus.

- 5 Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau, donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Le rapport (x:y) correspond au rapport (acide:base).

10

Exemple 1 (composé n° 2)

chlorhydrate de 4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl) pipéridin-1-yl]éthyl]-6-nitroquinoléin-2(1H)-one (1:1)

- 15 1.1. 4-(2-chloroéthyl)-6-nitroquinoléin-2(1H)-one

A un mélange de 120 ml d'acide nitrique aqueux à 65 % et 80 ml d'acide sulfurique concentré refroidi à 5 °C, on ajoute par petites quantités, 20,0 g (96,4 mmoles) de 4-(2-chloroéthyl) quinoléin-2(1H)-one et on chauffe le mélange pendant 20 2 heures à 45 °C. On verse le milieu réactionnel sur 600 ml d'eau glacée, on essore le précipité jaune pâle, on le rince à l'eau et on le sèche sous vide.

On obtient 22,5 g de produit attendu.

Rendement = 92 %

- 25 Point de fusion = 239-237 °C

1.2. chlorhydrate de 4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl) pipéridin-1-yl]éthyl]-6-nitroquinoléin-2(1H)-one (1:1)

- 30 On chauffe à 50 °C pendant 24 heures un mélange de 0,25 g (1,14 mmoles) de 6-fluoro-3-pipéridin-4-yl-1,2-benzisoxazole, 0,34 g (1,35 mmoles) de 4-(2-chloroéthyl)-6-nitroquinoléin-2(1H)-one et de 0,12 g (1,43 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 10 ml de diméthylformamide. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on 35 essore le précipité, on le rince à l'eau et on le sèche sous vide à 40 °C.

On obtient 0,16 g de produit sous forme de base.

Rendement = 32 %

2761067

10

Point de fusion = 248-250 °C

On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther chlorhydrique 2 N.

On obtient 0,145 g de chlorhydrate.

5 Point de fusion = 238-240 °C

Exemple 2 (composé n° 7)

chlorhydrate de 4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)
pipéridin-1-yl]éthyl]-6-nitro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-1-
10 acétamide (1:1)

A un mélange de 0,15 g (0,344 mmole) de 4-[2-[4-(6-fluoro-
1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-6-nitroquinoléin-
2(1H)-one, 0,03 g (0,536 mmole) d'hydroxyde de potassium
15 fraîchement moulu et 0,025 g (0,078 mmole) de bromure de
tétrabutylammonium dans 8 ml de tétrahydrofurane anhydre, on
ajoute goutte à goutte 1 ml (1,5 mmoles) d'une solution 1,5 M
de 2-bromoacétamide dans le tétrahydrofurane. On agite le
mélange pendant une nuit à la température ambiante puis on
20 concentre le milieu réactionnel à sec. On reprend le résidu
par 100 ml de chloroforme et on le lave à l'eau. On récupère
la phase organique, on sèche sur sulfate de sodium, on filtre
et on évapore. On purifie par chromatographie sur colonne de
gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol
25 (95:5) contenant des traces d'ammoniaque.

On obtient 0,08 g de produit sous forme d'un solide jaune
pâle.

Rendement = 47 %

On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther
30 chlorhydrique 2 N.

Point de fusion = 197-200 °C

2761067

11

Exemple 3 (composé n° 8)

chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1H-indazol-3-yl)
pipéridin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (1:1)

5 3.1. 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-2(1H)-one

3.1.1. acide 3-(acétyloxy)-5-[(3-fluorophényl)amino]-5-oxopent-2-énoïque

Dans un ballon de 1 litre, on dissout 20 g (180 mmoles) de
3-fluorobenzèneamine dans 85 ml d'acide acétique, on agite la
10 solution à la température ambiante et on ajoute 36 g
(212 mmoles) de 4-(acétyloxy)-2H,3H-pyrane-2,6-dione. Après
3 heures d'agitation à la température ambiante, on verse le
milieu réactionnel sur 1,5 litres d'eau glacée et on agite le
mélange pendant 15 minutes. On récupère le produit sous forme
15 d'un solide blanc que l'on essore, que l'on rince successive-
ment à l'eau et à l'éther et que l'on sèche sous vide.
On obtient 37,38 g de produit.

Rendement = 74 %

Point de fusion = 133-134 °C

20

3.1.2. acide 5(7)-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-acétique

Dans un ballon de 250 ml contenant 115 ml d'acide sulfurique
concentré à température ambiante, on introduit 37 g
25 (131 mmoles) d'acide 3-(acétyloxy)-5-[(3-fluorophényl)amino]-
5-oxopent-2-énoïque et on chauffe le mélange pendant
30 minutes à 45 °C puis pendant 2 heures à 100 °C. Après
refroidissement on verse le milieu réactionnel dans 1 litre
d'eau glacée et on agite le mélange pendant 15 minutes. On
30 essore le solide obtenu, on le lave avec de l'eau et on le
sèche pendant 48 heures sur pentoxyde de phosphore à 50 °C
sous vide.

On obtient 24,36 g d'un mélange de 82 % d'acide 7-fluoro-2-
oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-acétique et de 18 % d'acide
35 5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-acétique que l'on
utilise tel quel dans l'étape suivante.

Rendement = 84 %

Point de fusion = 250 °C (décomposition)

2761067

12

3.1.3 7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-acétate de méthyle

Dans un ballon de 500 ml on introduit 24,81 g (122 mmoles) d'acide 5(7)-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-acétique et
5 190 ml de méthanol. On refroidit la suspension ainsi obtenue dans un bain de glace, on la place sous agitation et on ajoute goutte à goutte en 20 minutes 24,5 ml (336 mmoles) de chlorure de thionyle. On laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant une nuit à la température ambiante puis
10 pendant 3 heures à 50 °C. On évapore sous vide, on reprend le résidu dans 250 ml de dichlorométhane, on ajoute 110 ml d'une solution aqueuse glacée d'hydrogénocarbonate de sodium à 3 % et on laisse le mélange sous agitation. On récupère la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de
15 sodium et on concentre. On obtient 27 g de mélange d'esters. On sépare les esters en triturant le résidu successivement dans 500, 400 puis 300 ml d'éthanol absolu à la température de reflux. Après la dernière trituration, on obtient un solide blanc que l'on essore, que l'on rince à l'éthanol et
20 que l'on sèche sous vide. On obtient 17,54 g de produit.
Rendement = 66 %
Point de fusion = 257-258 °C

25 3.1.4 7-fluoro-4-(2-hydroxyéthyl)quinoléin-2(1H)-one
Dans un ballon de 500 ml, sous agitation magnétique, on introduit 10,49 g (44,64 mmoles) de 7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-acétate de méthyle, 300 ml de tétrahydrofurane anhydre puis 6,75 g (178 mmoles) de
30 borohydrure de sodium en poudre à 98 %. On porte le mélange à la température de reflux et on chauffe pendant 24 heures à cette température. On refroidit le milieu réactionnel par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 15 ml de méthanol puis 5 g (131 mmoles) de borohydrure de sodium en poudre à
35 98 %. On chauffe de nouveau le mélange à la température de reflux pendant 24 heures. On évapore le milieu réactionnel, on reprend le résidu par un mélange dichlorométhane:acide chlorhydrique aqueux 1 N (1:1) et on récupère le précipité. On l'essore, on le lave par du dichlorométhane et on le

2761067

13

trituration dans l'éther. Finalement on essore et on sèche sous vide.

On obtient 6,85 g de produit.

Rendement = 74 %

5 Point de fusion = 224 °C

3.1.5. 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-2(1H)-one

Dans un ballon de 250 ml, on introduit sous agitation 160 ml de chloroforme, 3 gouttes de diméthylformamide, 2 gouttes de
10 pyridine, 4,3 g (20,77 mmoles) de 7-fluoro-4-(2-hydroxyéthyl)quinoléin-2(1H)-one puis 7 ml (96 mmoles) de chlorure de thionyle et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 4 heures. On laisse refroidir le milieu réactionnel à 5-10 °C et on le verse dans 150 ml d'une solution saturée
15 aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium préalablement refroidie à 5-10 °C. On agite le mélange pendant 10-15 minutes puis on essore le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide. On filtre la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre. On rassemble
20 les solides ainsi obtenus.

On obtient 4,78 g de produit

Rendement quantitatif

Point de fusion = 185-186 °C

25 3.2 chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1H-indazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (1:1)

On chauffe à 60 °C pendant 48 heures un mélange de 0,56 g (2,70 mmoles) de 6-fluoro-3-pipéridin-4-yl-1H-indazole, 0,73 g (3,24 mmoles) de 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-
30 2(1H)-one et de 0,34 g (4,05 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 20 ml de diméthylformamide anhydre. On ajoute 25 ml d'eau et on laisse le milieu réactionnel à la température ambiante pendant une nuit. On essore le précipité et on le triture dans l'acétate d'éthyle. On essore de nouveau et on
35 sèche sous vide. On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther chlorhydrique 2 N.

On obtient 0,36 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 34 %

Point de fusion = 285 °C (décomposition)

2761067

14

Exemple 4 (composé n° 1)

chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]quinoléin 2(1H)-one (1:1)

- 5 On chauffe à 50 °C pendant 24 heures un mélange de 0,64 g (2,92 mmoles) de 3-(pipéridin-4-yl)-6-fluorobenzisoxazole, 0,6 g (2,66 mmoles) de 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-2(1H)-one et de 0,28 g (3,33 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 10 ml de diméthylformamide. On refroidit le milieu
- 10 réactionnel à 5 °C et on ajoute 50 ml d'eau. On essore le précipité, on le rince à l'eau et on le sèche sous vide à 40 °C.
- On obtient 0,87 g de produit sous forme de base.
Rendement = 80 %
- 15 On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther chlorhydrique 2 N.
Point de fusion = 188-192 °C

Exemple 5 (composé n° 16)

- 20 chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1H-indazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (2:1)
- On chauffe à 55 °C pendant 48 heures un mélange de 0,88 g (4 mmoles) de 6-fluoro-3-pipérazin-1-yl-1H-indazole, 1,08 g (4,79 mmoles) de 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-2(1H)-one et de 0,6 g (7,19 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 30 ml d'un mélange acétonitrile:diméthylformamide (2:1). On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on ajoute 50 ml d'eau. On essore le
- 30 précipité et on le sèche. On le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un gradient dichlorométhane:méthanol (95:5 puis 90:10) contenant des traces d'ammoniaque.
- On obtient 0,32 g de produit sous forme de base.
Rendement = 20 %
- 35 On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther chlorhydrique 2 N.
Point de fusion = 215-220 °C

2761067

15

Exemple 6 (composé n° 17)

chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1-méthyl-1H-indazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (2:1)

5 6.1. 6-fluoro-1-méthyl-3-pipérazin-1-yl-1H-indazole

6.1.1. 6-fluoro-1-méthyl-3-[4-(phénylméthyl)pipérazin-1-yl]-1H-indazole

A 0,5 g (1,61 mmoles) de 6-fluoro-3-[4-(phénylméthyl)pipérazin-1-yl]-1(H)-indazole dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre, à la température ambiante, on ajoute par petites portions 0,07 g (1,77 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 %. On laisse le mélange pendant 30 minutes sous agitation à cette température, on ajoute goutte à goutte 0,2 ml (3,22 mmoles) d'iodure de méthyle et on poursuit l'agitation pendant 15 2 heures à cette température. On hydrolyse le milieu réactionnel par 10 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis on extrait à l'éther. On récupère la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore. On purifie par chromatographie sur colonne de 20 gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle:n-heptane (4:1).

On obtient 0,43 g de produit sous forme d'une huile jaune pâle.

Rendement = 80 %

25

6.1.2. 6-fluoro-1-méthyl-3-pipérazin-1-yl-1H-indazole

On hydrogène sous une pression de 0,1 MPa (1 atm) à 45 °C pendant 0,5 heure, 0,5 g (1,54 mmoles) de 6-fluoro-3-[4-(phénylméthyl)pipérazin-1-yl]-1-méthylindazole dans 10 ml de 30 méthanol en présence de 50 mg d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20 %. On filtre le milieu réactionnel sur célite et on concentre à sec.

On obtient 0,36 g de produit sous forme d'un solide amorphe jaune pâle.

35 Rendement = 100 %

2761067

16

6.2. chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1-méthyl-1H-indazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (2:1)

On chauffe à 55 °C pendant 84 heures un mélange de 0,48 g (2,05 mmoles) de 6-fluoro-1-méthyl-3-pipérazin-1-yl-1H-indazole 0,6 g (2,66 mmoles) de 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-2(1H)-one et de 0,24 g (2,87 mmoles) de bicarbonate de sodium dans un mélange acétonitrile:diméthylformamide (5:1). On évapore l'acétonitrile et on ajoute 20 ml d'eau. On essore le précipité, on le rince à l'éther et on le sèche sous vide. On le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle:méthanol (95:5) contenant des traces d'ammoniaque puis par un mélange dichlorométhane:méthanol (9:1) contenant des traces d'ammoniaque.

On obtient 0,49 g de base sous forme d'un solide jaune pâle. Rendement = 56 %

On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther chlorhydrique 2 N.

Point de fusion = 256-258 °C

Exemple 7 (composé n° 18)

chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1-méthyl-1H-indazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-1-acétamide (2:1)

A un mélange refroidi à 0 °C de 0,30 g (0,71 mmole) de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1-méthyl-1H-indazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one, 0,055 g (0,98 mmole) d'hydroxyde de potassium en poudre et 0,046 g (0,14 mmole) de bromure de tétrabutylammonium dans 14 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute goutte à goutte 2,1 ml (3,15 mmoles) d'une solution 1,5 M de 2-bromoacétamide dans le tétrahydrofurane. On agite le mélange pendant 15 minutes à 0 °C puis pendant 2 heures à la température ambiante puis on concentre le milieu réactionnel à sec. On reprend le résidu par 150 ml de chloroforme et on le lave à l'eau. On récupère la phase organique, on sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore. On purifie par chromatographie sur colonne de

2761067

17

gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle:méthanol (95:5) contenant des traces d'ammoniaque puis par un mélange dichlorométhane:méthanol (9:1) contenant des traces d'ammoniaque.

5 On obtient 0,19 g de base sous forme d'un solide.

Rendement = 56 %

On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther chlorhydrique 2 N.

Point de fusion = 262 °C

10

Exemple 8 (composé n° 19)

chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (2:1)

15 8.1. 6-fluoro-3-pipérazin-1-yl-1,2-benzisothiazole

8.1.1. acide 2,2'-dithiobis(4-fluorobenzoïque)

A une suspension refroidie à 0 °C de 17 g (0,1 mole) d'acide 2-amino-4-fluorobenzoïque dans 140 ml d'eau et 24 ml d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute goutte à goutte une

20 solution de 11,3 g (0,16 mole) de nitrite de sodium dans 50 ml d'eau. On agite le mélange pendant une heure à cette température puis on ajoute goutte à goutte une solution de 39,4 g (0,16 mole) de sulfure de sodium nonahydrate et de 5,12 g (0,14 mole) de soufre en poudre dans 50 ml d'eau

25 (préalablement traitée par une solution de 6 g d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'eau à 90 °C pendant 30 minutes). On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on le laisse sous agitation pendant 4,5 heures à cette température. On acidifie le milieu

30 réactionnel à pH 2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 N. On essore le précipité jaune obtenu et on le reprend dans une solution de 14 g de carbonate de sodium dans 200 ml d'eau chaude. On essore le précipité blanc ainsi obtenu, on filtre et on acidifie le filtrat à pH 1-2. On

35 essore le deuxième précipité blanc, on rassemble les précipités et on sèche à l'étuve à 40 °C.

On obtient 25,1 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 66 %

Point de fusion > 260 °C

2761067

18

8.1.2. dichlorure de 2,2'-dithiobis(4-fluorobenzoyl)

A 25 g (73 mmoles) de acide 2,2'-dithiobis(4-fluorobenzoïque) en suspension dans 150 ml de toluène et 0,5 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 10,6 ml

5 (0,146 mole) de chlorure de thionyle et on chauffe le mélange à 75 °C pendant 18 heures. On refroidit le milieu réactionnel à 0 °C et on filtre. On évapore le filtrat à sec et on reprend le résidu dans l'éther. On essore le précipité et on le sèche sous vide.

10 On obtient 18 g de produit.

Rendement = 66 %

Point de fusion = 136 °C

8.1.3 6-fluoro-1,2-benzothiazol-3(2H)-one

15 On fait barboter à température ambiante, 2,3 g (26,4 mmoles) de chlore gazeux dans une suspension de 10 g (26,4 mmoles) de dichlorure de 2,2'-dithiobis(4-fluorobenzoyl) dans 150 ml de dichlorométhane. Après 30 minutes d'agitation, on filtre, on ajoute le filtrat goutte à goutte à 24 ml d'une solution

20 concentrée d'ammoniaque et on laisse le mélange sous agitation pendant une heure. On essore le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide.

On obtient 2,8 g de produit sous forme d'un solide.

Rendement = 65 %

25 Point de fusion = 206 °C

8.1.4. 3-chloro-6-fluoro-1,2-benzoisothiazole

On chauffe pendant 3 heures à la température de reflux un mélange de 4,8 g (28 mmoles) de 6-fluoro-1,2-benzothiazol-

30 3(2H)-one et 4 ml (42 mmoles) de chlorure de phosphoryle. On refroidit le milieu réactionnel à la température ambiante puis on le verse dans 200 ml d'un mélange eau:glace pilée. On extrait par du dichlorométhane, on récupère la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on

35 concentre. On purifie le résidu par filtration sur couche de silice en éluant par du n-heptane.

On obtient 3,5 g de produit sous forme d'une huile épaisse.

Rendement = 65 %

2761067

19

8.1.5. 6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-ylpipérazine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A 2,5 g (13,36 mmoles) de pipérazine-1-carboxylate de (1,1-diméthyléthyle) dans 60 ml de tétrahydrofurane anhydre à
5 - 70 °C sous argon, on ajoute goutte à goutte 5,34 ml (13,36 mmoles) d'une solution de *n*-butyllithium 2,5 M dans l'hexane. On laisse le mélange sous agitation pendant 10 minutes à -65 °C puis on ajoute goutte à goutte 1 g (5,34 mmoles) de 3-chloro-6-fluoro-1,2-benzoisothiazole en
10 solution dans 30 ml de tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation pendant 15 minutes à -70 °C, on hydrolyse le milieu réactionnel en ajoutant 10 ml d'une solution aqueuse glacée saturée en chlorure d'ammonium et on évapore à sec. On reprend le résidu par 300 ml de dichlorométhane, on lave
15 successivement avec de l'eau, avec une solution aqueuse froide d'acide chlorhydrique 0,5 N puis de nouveau avec de l'eau. On récupère la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on concentre. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
20 éluant par un mélange acétate d'éthyle:*n*-heptane (5:95) On obtient 1,4 g de produit sous forme d'une huile épaisse. Rendement = 78 %

8.1.6. 6-fluoro-3-pipérazin-1-yl-1,2-benzisothiazole

25 A 0,60 g (1,78 mmoles) de (6-fluorobenzisothiazol-3-yl) pipérazine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle en solution dans 25 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 25 ml d'acétate d'éthyle chlorhydrique 3 N et on agite le mélange à la température ambiante pendant 2 heures. On essore le
30 précipité, on le rince à l'acétate d'éthyle puis à l'éther et on le sèche sous vide à 40°C. On obtient 0,47 g de chlorhydrate sous forme d'un solide. Rendement = 98 %
On reprend le solide obtenu dans 20 ml d'eau, on ajoute
35 100 ml de chloroforme et on ajuste le pH de la phase aqueuse à 8 par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On récupère la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre. On obtient 0,32 g de base sous forme de gomme.

2761067

20

Rendement = 80 %

8.2. chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benziso-
thiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one
(2:1)

On chauffe à 55 °C pendant 52 heures un mélange de 0,30 g
(1,26 mmoles) de 6-fluoro-3-pipérazin-1-yl-1,2-benziso-
thiazole, 0,40 g (1,78 mmoles) de 4-(2-chloroéthyl)-7-
fluoroquinoléin-2(1H)-one et de 0,19 g (2,26 mmoles) de
bicarbonate de sodium dans 12 ml de diméthylformamide. On
évapore à sec et on reprend le résidu par 150 ml de
dichlorométhane. On lave successivement par de l'eau, par une
solution saturée de bicarbonate de sodium puis par une
solution saturée de chlorure d'ammonium. On récupère la phase
organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on
concentre. On purifie le résidu par chromatographie sur
colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate
d'éthyle:méthanol (95:5 puis 90:10) contenant des traces
d'ammoniaque puis par un mélange dichlorométhane:méthanol
(95:5 puis 90:10).

On obtient 0,16 g de produit sous forme de base.

Rendement = 30 %

On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther
chlorhydrique 2 N.

Point de fusion = 248-250 °C

Exemple 9 (composé n°10)

chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benziso-
thiazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (1:1)

9.1. 6-fluoro-3-pipéridin-4-yl-1,2-benzisothiazole

9.1.1. 1-acétyl-4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)
pipéridine

Dans un autoclave, on chauffe à 130 °C pendant 36 heures un
mélange de 6,9 g (25,82 mmoles) de 1-acétyl-4-(2,4-
difluorobenzoyl)pipéridine et de 1,7 g (53,13 mmoles) de
soufre en poudre dans 60 ml d'éthanol absolu saturé en
ammoniac gazeux. On laisse la température du milieu
réactionnel revenir à la température ambiante et on filtre.

2761067

21

On dilue le filtrat avec 200 ml de dichlorométhane et on le lave à l'eau. On récupère la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant successivement par un mélange n-heptane:acétate d'éthyle (1:4), par de l'acétate d'éthyle puis par un mélange acétate d'éthyle:méthanol (95:5).

On obtient 1,05 g de produit sous forme d'une huile jaune pâle.

10 Rendement = 15 %

9.1.2. 6-fluoro-3-pipéridin-4-yl-1,2-benzisothiazole

On chauffe pendant 6 heures à la température de reflux 1 g (3,59 mmoles) de 1-acétyl-4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)pipéridine dans 10 ml de dioxane et 6 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 N et on évapore le milieu réactionnel à sec.

On obtient 0,73 g de produit sous forme de chlorhydrate.

Rendement = 75 %

20 Point de fusion = 250 °C

On reprend le produit dans 50 ml d'eau et on ajuste le pH à 7 avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. On extrait 2 fois par 150 ml de chloroforme et on rassemble les phases organiques. On les sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre.

On obtient 0,7 g de produit sous forme d'un solide jaune pâle.

Rendement = 96 %

Point de fusion = 255 °C

30

9.2. chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (1:1)

On chauffe à 55 °C pendant 96 heures un mélange de 0,71 g (3 mmoles) de 3-(pipéridin-4-yl)-6-fluorobenzisothiazole, 1,35 g (5,98 mmoles) de 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-2(1H)-one et de 0,63 g (7,5 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 13 ml d'acétonitrile et 2 ml de diméthylformamide. On évapore l'acétonitrile et on ajoute 60 ml d'eau. On essore le

2761067

22

précipité, on le rince à l'eau puis avec un minimum d'éther.

On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle puis par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5) contenant des traces

5 d'ammoniaque.

On obtient 0,55 g de base sous forme d'un solide blanc cassé.

Rendement = 43 %

On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther chlorhydrique 2 N.

10 Point de fusion = 254-256 °C

Exemple 10 (composé n° 11)

chlorhydrate de 7-fluoro-2-oxo-4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-1,2-dihydroquinoléine-1-

15 acétamide (1:1)

A un mélange refroidi à 0 °C de 0,25 g (0,588 mmole) de

7-fluoro-4-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one, 0,05 g (0,893 mmole)

d'hydroxyde de potassium en poudre et 0,038 g (0,118 mmole)

20 de bromure de tétrabutylammonium dans 12 ml de

tétrahydrofurane anhydre, on ajoute goutte à goutte 1,9 ml (2,85 mmoles) d'une solution 1,5 M de 2-bromoacétamide dans le tétrahydrofurane. On agite le mélange pendant 20 heures à la température ambiante puis on concentre le milieu

25 réactionnel à sec. On reprend le résidu par 75 ml de

dichlorométhane et on le lave avec 25 ml d'eau. On essore le solide obtenu et on récupère la phase organique. On la sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore. On rassemble

les résidus et on les purifie par chromatographie sur colonne

30 de gel de silice en éluant par un mélange

dichlorométhane:méthanol (95:5) contenant des traces

d'ammoniaque.

On obtient 0,24 g de base.

Rendement = 84 %

35 On prépare le chlorhydrate dans l'acétate d'éthyle chlorhydrique 3 N

Point de fusion = 270-275 °C

2761067

23

Exemple 11 (composé n° 15)

chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(5-méthoxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1H)-one (2:1)

5 11.1. N,2-dihydroxy-5-méthoxybenzamide

A une solution de 23 g (0,57 mole) d'hydroxyde de sodium dans 85 ml d'eau on ajoute goutte à goutte à la température ambiante une solution de 17,18 g (0,24 mole) de chlorure d'hydroxylammonium dans 180 ml d'eau. Ensuite on verse goutte
10 à goutte la solution obtenue dans une solution de 30 g (0,16 mole) de 2-hydroxy-5-méthoxybenzoate de méthyle dans 80 ml de dioxane maintenue sous agitation. On laisse le mélange sous agitation pendant une nuit à la température ambiante, on concentre à 50 % et on acidifie à pH 2 avec une
15 solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4 N. On essore le précipité obtenu, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide à 40 °C.

On obtient 28,7 g de produit.

Rendement = 95 %

20 Point de fusion = 220 °C

11.1.2. 5-méthoxy-1,2-benzisoxazol-3(2H)-one

A une solution bouillante de 15 g (81,96 mmoles) de N,2-dihydroxy-5-méthoxybenzamide dans 95 ml de
25 tétrahydrofurane anhydre, on ajoute goutte à goutte une solution de 26,7 g (0,163 mole) de 1,1'-carbonyldiimidazole dans 130 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant une heure puis on concentre à sec. On reprend le résidu par 200 ml d'eau et on acidifie à
30 0 °C à pH 2-3 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4 N. On essore le précipité jaune pâle ainsi obtenu et on sèche sous vide.

On obtient 6 g de produit.

Rendement = 45 %

35 Point de fusion = 175 °C

11.1.3. 3-chloro-5-méthoxy-1,2-benzisoxazole

On chauffe à 100 °C pendant 3 heures un mélange de 5 g (30,3 mmoles) de 5-méthoxy-1,2-benzisoxazol-3(2H)-one, 6,2 ml

2761067

24

(66,6 mmoles) de chlorure de phosphoryle et 4,25 ml
(30,3 mmoles) de triéthylamine. On évapore à sec, on reprend
le résidu par 250 ml de dichlorométhane et on lave deux fois
à l'eau. On récupère la phase organique, on la sèche sur
5 sulfate de sodium, on filtre et on concentre. On purifie le
résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
éluant par un mélange de *n*-heptane:acétate d'éthyle (7:3).
On obtient 1,4 g de produit.
Rendement = 26 %

10

11.1.4. 5-méthoxy-3-pipérazin-1-yl-1,2-benzisoxazole

On chauffe pendant 24 heures à 110 °C dans un tube scellé
1,4 g (3,82 mmoles) de 3-chloro-5-méthoxy-1,2-benzisoxazole
et 2,3 g (26,7 mmoles) de pipérazine. On concentre le milieu
15 réactionnel à sec et on purifie le résidu par chromatographie
sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange
dichlorométhane:méthanol (95:5) contenant des traces
d'ammoniaque.

On obtient 0,8 g de produit sous forme d'une huile beige.

20 Rendement = 47 %

11.2. chlorhydrate de 7-fluoro-4-[2-[4-(5-méthoxy-1,2-ben-
zisoxazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]quinoléin-2(1*H*)-
one (2:1)

25 On chauffe à 55 °C pendant 48 heures un mélange de 0,19 g
(0,81 mmole) de 5-méthoxy-3-pipérazin-1-yl-1,2-benzisoxazole,
0,22 g (0,97 mmole) de 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-
2(1*H*)-one, 0,08 g (1 mmole) de bicarbonate de sodium et 0,1 g
d'iodure de potassium dans 12 ml d'un mélange acétonitrile:
30 diméthylformamide (5:1). On ajoute ensuite 0,18 g (0,8 mmole)
de 4-(2-chloroéthyl)-7-fluoroquinoléin-2(1*H*)-one et 0,14 g
(1,67 mmoles) de bicarbonate de sodium et on poursuit le
chauffage pendant 48 heures à cette température. On évapore à
sec, on reprend le résidu dans 150 ml de chloroforme et on
35 lave avec 40 ml d'eau. On récupère la phase organique, on la
sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre. On
purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de
silice en éluant par un gradient acétate d'éthyle:méthanol
(98:2, 95:5 puis 90:10) contenant des traces d'ammoniaque.

2761067

25

On obtient 0,2 g de produit sous forme de base.

Rendement = 40 %

On prépare le chlorhydrate dans un mélange méthanol:éther chlorhydrique 2 N.

5 Point de fusion = 200-202 °C

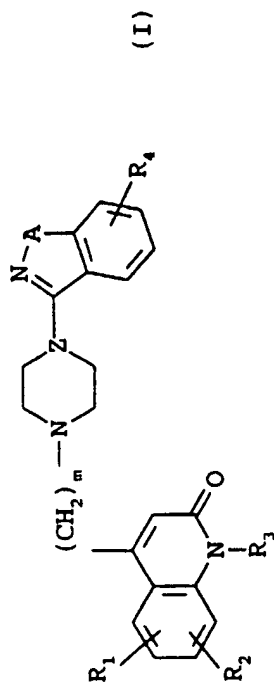
Légende du tableau

- 10 - dans la colonne "Sel" : HCl représente un chlorhydrate et (x:y) le rapport (acide:base); l'absence de toute mention signifie que le composé est sous forme de base.
- dans la colonne "Point de fusion" : (d) correspond à une fusion avec décomposition

2761067

26

Tableau



N°	R ₁	R ₂	R ₃	m	Z	A	R ₄	Sel	Point de fusion
1	7-F	-H	-H	2	-CH-	-O-	6-F	HCl (1:1)	188-192
2	6-NO ₂	-H	-H	2	-CH-	-O-	6-F	HCl (1:1)	238-240
3	7-F	-H	-H	2	-CH-	-O-	5-F	HCl (1:1)	208-212
4	7-F	-H	-H	2	-CH-	-O-	5-OH	HCl (1:1)	180

2761067

27

N°	R ₁	R ₂	R ₃	m	Z	A	R ₄	Sel	Point de fusion
5	7-F	-H	-H	2	-CH-	-O-	5-OCH ₃	HCl (1:1)	200-202
6	7-F	-H	-CH ₂ CONH ₂	2	-CH-	-O-	5-F	HCl (1:1)	202-206
7	6-NO ₂	-H	-CH ₂ CONH ₂	2	-CH-	-O-	6-F	HCl (1:1)	197-200
8	7-F	-H	-H	2	-CH-	-NH-	6-F	HCl (1:1)	285 (d)
9	7-F	-H	-CH ₂ CONH ₂	2	-CH-	-N(CH ₃)-	6-F	HCl (1:1)	215
10	7-F	-H	-H	2	-CH-	-S-	6-F	HCl (1:1)	254-256
11	7-F	-H	-CH ₂ CONH ₂	2	-CH-	-S-	6-F	HCl (1:1)	270-275

2761067

28

N°	R ₁	R ₂	R ₃	m	Z	A	R ₄	Sel	Point de fusion
12	7-F	-H	-H	2	-N-	-O-	-H	HCl (2:1)	263
13	7-F	-H	-H	2	-N-	-O-	6-Cl	HCl (2:1)	256-258
14	7-F	-H	-H	2	-N-	-O-	6-OCH ₃	HCl (2:1)	230
15	7-F	-H	-H	2	-N-	-O-	5-OCH ₃	HCl (2:1)	200-202
16	7-F	-H	-H	2	-N-	-NH-	6-F	HCl (2:1)	215-220
17	7-F	-H	-H	2	-N-	-N(CH ₃)-	6-F	HCl (2:1)	256-258
18	7-F	-H	-CH ₂ CONH ₂	2	-N-	-N(CH ₃)-	6-F	HCl (2:1)	262

2761067

29

N°	R ₁	R ₂	R ₃	m	Z	A	R ₄	Sel	Point de fusion
19	7-F	-H	-H	2	-N-	-S-	6-F	HCl (2:1)	248-250

2761067

30

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés antagonistes de la sérotonine et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

- 5
- Ainsi, les composés de l'invention ont été soumis à un test d'inhibition de l'effet vasopresseur de la sérotonine. On utilise des rats mâles (Sprague-Dawley, Charles River France) pesant 250 à 300 g, que l'on anesthésie au pentobarbital
- 10 sodique (60 mg/kg/i.p.) et que l'on maintient sous respiration artificielle (Respirateur Harvard TM-fréquence de respiration de 70 ml par minute, volume d'air 1 ml par 100 g de poids corporel). On amyèle les animaux à l'aide d'une tige métallique, introduite par l'orbite de l'oeil droit descendue
- 15 le long de la colonne vertébrale. On sectionne les nerfs vagues droit et gauche (bivagotomie), on ligature l'artère carotide droite, l'artère carotide gauche étant cathétérisée afin de mesurer la pression artérielle à l'aide d'une cellule de pression (type StathamTM P23Db). On cathétérise une veine
- 20 fémorale en vue de l'administration de divers composés. On mesure les augmentations de pression artérielle moyenne induite par la sérotonine administrée par voie intraveineuse à la dose de 30 µg/kg. Les composés de l'invention ou le véhicule sont administrés 5 minutes (pour les études par voie
- 25 i.v.) ou 75 minutes (pour les études par voie orale) avant l'administration de la sérotonine. Les composés de l'invention sont administrés à des doses allant de 0.001 à 10 mg/kg. Le pourcentage d'inhibition de la réponse contrôle à la sérotonine est utilisé pour apprécier le potentiel
- 30 antagoniste à la sérotonine des composés de l'invention.

- Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'un essai d'inhibition de la liaison du [³H] spiropéridol aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ du cortex cérébral de rat.
- 35 Pour cet essai, on prélève les cerveaux de rats, on en dissèque le cortex et on l'homogénéise à 0°C dans 20 volumes d'un mélange contenant, par litre, 50 mmoles de tampon Tris/HCl à pH = 7,4, 120 mmoles de NaCl et 5 mmoles de KCl. On centrifuge le mélange homogène à 40000 x g pendant

2761067

31

- 10 minutes puis, à deux reprises, on récupère le culot, on le lave en le mettant en suspension dans le même mélange tampon, on l'homogénéise de nouveau et on le centrifuge. Pour terminer on dilue le culot final dans le même mélange tampon
- 5 à raison de 500 mg de tissu humide pour 10 ml de tampon. On soumet alors le tissu à une incubation préalable de 10 minutes à 37 °C en présence de 10 µm/l de pargyline, puis à une incubation de 20 minutes à 37 °C en présence de ³H-spiropéridol (activité spécifique : 19 Ci par mmole) à la
- 10 concentration de 0,3 nM et de composé à étudier à des concentrations allant de 0.0001 à 100 µM.
- On prélève des aliquots de 1 ml que l'on filtre sous vide, on lave les filtres deux fois avec 5 ml de tampon froid, on les sèche et on mesure la radioactivité.
- 15 Pour évaluer l'activité des composés, on établit la courbe du pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de ³H-spiropéridol en fonction de la concentration en drogue déplaçante. On détermine graphiquement la CI₅₀, concentration qui inhibe 50 % de la liaison spécifique.
- 20 La liaison spécifique est définie comme étant la liaison déplacée par 100 µM de 5-HT.

Les composés de l'invention ont également été testés dans un modèle de vasoconstriction au Sumatriptan de la veine saphène

25 isolée de chien (activité antagoniste au niveau du récepteur 5-HT₁-like, selon HUMPHREY et al. dans *Br. J. Pharmacol.* 1988, 94, 1123).

Des veines saphènes de chiens Beagles ou Anglopoitevins sont prélevées sous anesthésie au pentobarbital administré en

30 injection intraveineuse. Le vaisseau est découpé en hélice de 0,4 cm de large puis divisé en segments de 0,5 cm de longueur. Chaque fragment, monté entre deux serre-fines, est placé dans une cuve à organes isolés contenant 20 ml d'une solution physiologique de Krebs de composition suivante (mM)

35 : NaCl 118; KCl 4,7; MgCl₂ 1,2; CaCl₂ 2,6; NaHCO₃ 25; Glucose 11,1 ; acide ascorbique 0,11. L'organe, maintenu à 37 °C sous un courant de carbogène (95 % O₂-5 % CO₂) à pH 7,4 est relié à un capteur isométrique Hugo Sachs type 351 sous une tension basale de 2 g et connecté à un polygraphe Gould 2400S

2761067

32

permettant l'enregistrement des variations tensionnelles. L'acquisition des données est automatisée par système micro-informatique. Après un repos de 90 minutes entrecoupé de fréquents rinçages pendant lequel la tension basale est

5 réajustée, l'organe est stimulé par 3 μM de noradrénaline afin de vérifier sa viabilité. Après rinçage et retour à la tension normale, on construit alors une courbe concentration-réponse contractile au Sumatriptan de façon cumulative entre 10 nM et 10 μM . Lorsque la contraction maximale est obtenue

10 (plateau de l'effet à deux concentrations consécutives de Sumatriptan), on rince abondamment la préparation en intercalant des périodes de repos pour permettre à l'organe de revenir à la tension initiale. Le composé à étudier est alors ajouté dans le bain à organes 15 minutes avant qu'une

15 deuxième courbe concentration-réponse au Sumatriptan soit construite.

Les réponses de contraction obtenues en présence du composé sont exprimées en pourcentage de la contraction maximale observée lors de la première courbe au Sumatriptan. Les

20 courbes sont analysées par régression non-linéaire de façon à déterminer le E_{max} (réponse maximale) et la CE_{50} (concentration produisant 50 % de la réponse maximale). Le potentiel antagoniste des composés est estimé par calcul de la constante de dissociation K_B selon l'équation $K_B =$

25 $[\text{concentration du composé en M}] / (\text{CR} - 1)$ où CR représente le rapport des CE_{50} du Sumatriptan en présence et en absence du composé. Le résultat est exprimé comme $\text{pA}_2 = -\log K_B$.

Les résultats de ces essais ont montré que les composés de

30 l'invention présentent des propriétés antagonistes de la sérotonine.

A ce titre, ils peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention de diverses formes de pathologies impliquant la

35 sérotonine, comme les hypertensions artérielle, veineuse, pulmonaire, portale, rénale ou oculaire, les ischémies cardiaque, rénale, oculaire, cérébrale, ou des membres inférieurs, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'angor, les vasospasmes coronaires ou

2761067

33

périphériques, les thromboses (seuls ou en adjuvants à la thrombolyse), les artérites, la claudication intermittente, les resténoses après angioplastie et différents états pathologiques associés à l'athérosclérose, aux troubles de la microcirculation ou aux dysfonctionnements pulmonaires. Ils peuvent également être utilisés, seuls ou en association avec d'autres substances dans les interventions de greffe vasculaire.

- 10 Les composés de l'invention peuvent être utilisés en association avec d'autres substances à activité cardiovasculaire ou cardiopulmonaire, telles que les antithrombotiques, les thrombolytiques, les β -bloquants, les antagonistes calciques, les antagonistes de la thromboxane, 15 les inhibiteurs de la thromboxane synthétase.

- A cet effet, ces composés peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale, ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, 20 formulations oculaires topiques en association avec des excipients convenables. Ces formes sont dosées pour permettre une administration de 0,1 mg à 1 g, une à plusieurs fois par jour.
- Ils peuvent également être présentés sous toutes formes 25 appropriées à l'administration transdermique.

2761067

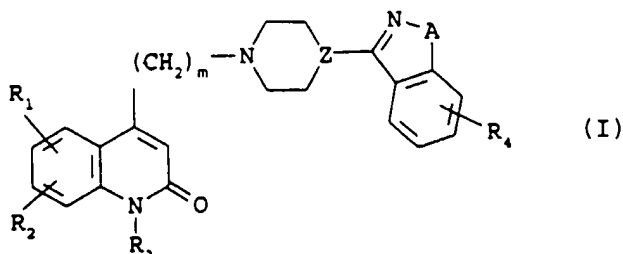
34

Revendications

1. Composés de formule (I)

5

10



dans laquelle

- R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe amino, soit un groupe hydroxy, soit un groupe nitro, soit un groupe cyano, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle, soit un groupe (C_1-C_6) alcoxy, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe trifluorométhoxy, soit un groupe $-COOH$, soit un groupe $-COOR_5$, soit un groupe $-CONH_2$, soit un groupe $-CONHR_5$, soit un groupe $-CONR_5R_6$, soit un groupe $-SR_5$, soit un groupe $-SO_2R_5$, soit un groupe $-NHCOR_5$, soit un groupe $-NHSO_2R_5$, soit un groupe $-N(R_5)_2$ où R_5 et R_6 sont chacun un groupe (C_1-C_4) alkyle,
- R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle, soit un groupe $-(CH_2)_pOH$, soit un groupe $-(CH_2)_pNH_2$, soit un groupe $-(CH_2)_nCN$, soit un groupe $-(CH_2)_n$ -tétrazol-5-yle, soit un groupe $-(CH_2)_nCOOH$, soit un groupe $-(CH_2)_nCOOR_5$, soit un groupe $-(CH_2)_nCONH_2$, soit un groupe $-(CH_2)_nCONHOH$, soit un groupe $-(CH_2)_pSH$, soit un groupe $-(CH_2)_nSO_3H$, soit un groupe $-(CH_2)_nSO_2NH_2$, soit un groupe $-(CH_2)_nSO_2NHR_5$, soit un groupe $-(CH_2)_nSO_2NR_5R_6$, soit un groupe $-(CH_2)_nCONHR_5$, soit un groupe $-(CH_2)_nCONR_5R_6$, soit un groupe $-(CH_2)_pNHSO_2R_5$, soit un groupe $-(CH_2)_pNHCOR_5$, soit un groupe $-(CH_2)_pOCOR_5$ où R_5 et R_6 sont chacun un groupe (C_1-C_4) alkyle, n est égal à 1, 2, 3 ou 4 et p est égal à 2, 3 ou 4,
- m est égal à 2, 3 ou 4,
- Z représente soit un atome d'azote, soit un groupe $-CH-$,
- A représente soit un atome d'oxygène, soit un atome de

2761067

35

soufre, soit un groupe -NR- où R est un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et

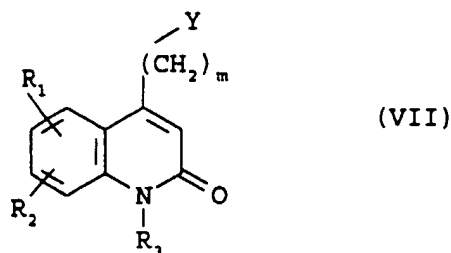
R₄ représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe hydroxy, soit un groupe nitro,

- 5 soit un groupe cyano, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle, soit un groupe (C₁-C₄)alcoxy, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe -CONH₂, soit un groupe -NHSO₂CH₃,
ainsi que leurs sels d'addition aux acides ou aux bases pharmaceutiquement acceptables.

10

2. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VII)

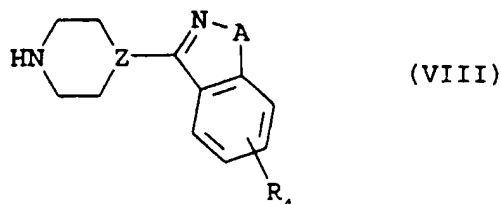
15



20

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et m sont tels que définis dans la revendication 1 et Y représente un groupe partant avec un composé de formule (VIII)

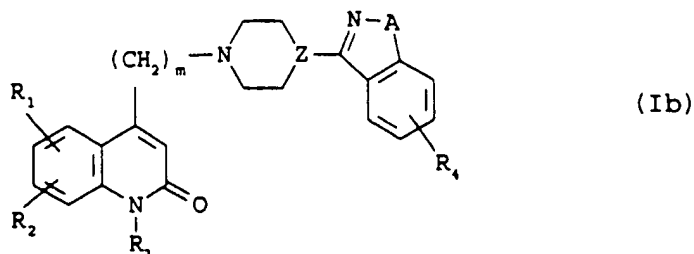
25



- 30 dans laquelle Z, A et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Procédé de préparation des composés de formule (Ib)

35



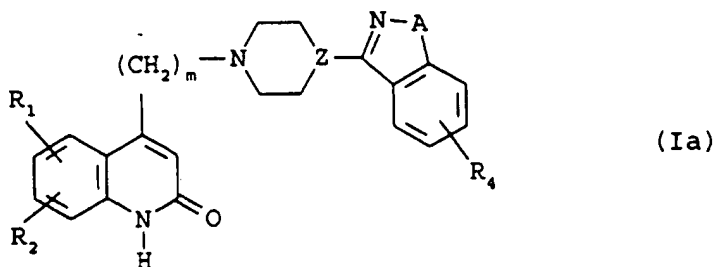
2761067

36

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , Z et A sont tels que définis dans la revendication 1 et R_3 est différent d'un atome d'hydrogène, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (Ia)

5

10



dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 , m , Z et A sont tels que définis dans la revendication 1 avec un agent électrophile.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon la revendication 1.
- 20 5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 en association avec tout excipient pharmaceutiquement acceptable.

2761067

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 540286
FR 9703388

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 364 327 A (SYNTHELABO) * revendications; page 13, ligne 44 -page 15, ligne 22 * ---	1,4
A	NICHOLAS J. HRIB ET AL: "Benzisoxazole- and benzisothiazole-3-carboxamides as potential atypical antipsychotic agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 37, no. 15, - 1994 WASHINGTON US, pages 2308-2314, XP002050406 * page 2308 - page 2309 * ---	1,4
A	MARK H. NORMAN ET AL: "Structure-activity relationships of ..." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 39, no. 5, - 1 mars 1996 WASHINGTON US, pages 1172-1188, XP002050407 * page 1172 * ---	1,4
A	EP 0 409 435 A (PFIZER INC.) * revendications * ---	1,4
A	WO 92 08718 A (PFIZER INC.) * exemple 4 * ---	1,4
P,A	WO 97 10238 A (SYNTHELABO) * revendications * -----	1,4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 décembre 1997		Van Bijlen, H
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (04.01.97)